

乳がん術前のセンチネルリンパ節シンチグラフィにおける ダイナミック収集時間の検討

宮井 将宏^{1,2)} 杉岡 崇¹⁾ 大江 信幸¹⁾
中島 一毅³⁾ 加藤 勝也⁴⁾

1) 川崎医科大学総合医療センター 中央放射線部

2) 岡山大学大学院 保健学研究科

3) 川崎医科大学総合医療センター 総合外科学教室

4) 川崎医科大学総合医療センター 総合放射線医学教室

Study of Tracer Transit Time on Preoperative Breast Sentinel Lymphoscintigraphy

Masahiro MIYAI^{1,2)}, Takashi SUGIOKA¹⁾, Nobuyuki OOE¹⁾,
Kazutaka NAKASHIMA³⁾ and Katsuya KATO⁴⁾

1) Department of Radiology, Kawasaki Medical School General Medical Center

2) Graduate School of Health Sciences, Okayama University

3) Department of General Surgery, Kawasaki Medical School General Medical Center

4) Department of Diagnostic Radiology, Kawasaki Medical School General Medical Center

(article received : Nov 11, 2022)

Key words: Breast cancer, Sentinel lymph node, Dynamic lymphoscintigraphy, Time activity curve

1. 緒言 (はじめに)

乳房に対する外科治療は、Halstedの理論に基づいた腋窩リンパ節郭清を伴う胸筋合併切除術や胸筋温存乳房全切除術が一般的であったが、2003年には乳房温存術がそれらを上回り、侵襲性の低い手術法に変遷している^{1,2)}。2010年にセンチネルリンパ節生検 (sentinel lymph node biopsy : SLNB) が保険適用となり、センチネルリンパ節シンチグラフィが普及した³⁾。SLNBを行い、腫瘍から最初に流れ込むセンチネルリンパ節に転移がなければ、腋窩リンパ節郭清を省略することで術後後遺症の発生頻度が低下したと報告されている⁴⁾。また乳癌診療ガイドライン⁵⁾が2022年に改訂され、術前化学療法治療前後の臨床的リンパ節転移陰性乳がんに対する腋窩リンパ節郭清省略を目的としたSLNBについて、2018年版では弱く推奨していたものが、2022年版では強く推奨に変更されている。

従来SLNBは、陰茎がんやメラノーマを対象として用いられていたが、Kragら⁶⁾が乳がんに応用した。センチネルリンパ節同定法としては色素法単独、放射性同位元素 (radio isotope : RI) 法単独および両者の併用法があるが、併用法が最も同定率が高い^{7,8)}とされている。ガンマカメラを用いたセンチネルリンパ節シンチグラフィを行い、センチネルリンパ節の位置や個数を執刀医が把握しておくことにより、SLNBを迅速かつ正確に行うことが可能となる。近年では、single photon emission tomography (SPECT) / computed tomography (CT) 装置やmagnetic resonance imaging (MRI) 装置とセンチネルリンパ節シンチグラフィの画像を重ね合わせることで、より精度よくセンチネルリンパ節の同定が可能となっている⁹⁾。

乳がん術前のセンチネルリンパ節シンチグラフィのダイナミック収集の有用性は多数報告されている^{10,11)}が、Nakashimaら¹²⁾はダイナミッ

ク収集において異常なリンパ流路 (abnormal lymphatic pathway : ALP) が描出された場合には、周囲リンパ節に転移している可能性があり、慎重にリンパ節を追加切除する必要があると報告している。当院においても ALP 評価のためにダイナミック収集を行っているが、収集時間に関する報告はない。当院の検査プロトコルではダイナミック収集が20分、スタティック収集が2分 (3方向) で合計約30分であり、収集体位は患者の体を斜位にする modified oblique view of the axilla (MOVA) 法¹³⁾を用いており、患者負担が大きい。

本研究の目的は、患者個人の情報やセンチネルリンパ節シンチグラフィのダイナミック収集における時間放射能曲線 (time activity curve : TAC) を用いて、投与した放射性医薬品のセンチネルリンパ節へ集積する過程を計測することで、ダイナミック収集の検査時間を短縮することである。

2. 方 法

2-1. 対象

対象は、2006年12月1日から2020年3月31日に乳がん術前検査としてセンチネルリンパ節シンチグラフィと MRI 検査を施行した91症例を用いた。当院のセンチネルリンパ節シンチグラフィは、日本乳癌学会乳腺専門医による指導のもと施行されている。本研究で用いたデータは、当院の倫理委員会の承認を受け、倫理規定に従って使用した。

2-2. 使用機器及び収集条件

SPECT/CT 装置は、薬剤注入部位からのスターアーチファクトを低減するために低中エネルギー

汎用コータを装着した2検出器型ガンカメラ symbia E (Canon Medical Systems) を使用した。手術当日朝に 55-60 MBq/0.9 ml の ^{99m}Tc-フチン酸を腫瘍直上皮下 (0.4 ml, 2カ所) と乳輪皮下 (0.1 ml, 1カ所) に注射し、リンパ管にトレーサが流れるように10秒間マッサージをした。その後すぐにマトリックスサイズ 256×256 でダイナミック収集を20分間 (1分×20フレーム) 行った。

MRI 装置は Ingenia CX 3.0T (Philips) を使用した。撮像シーケンスは 3D-Turbo Field Echo, field of view (FOV) は 340 mm, マトリックスサイズは 352×352, スライス厚は 2.0 mm, スライス枚数は 160枚とした。得られた MR 画像から SYNAPSE VINCENT (FUJIFILM) を用いて、乳房容積を算出した。

2-3. TAC によるプラトーの定義

Fig. 1 に示すようにダイナミック画像のセンチネルリンパ節に関心領域 (region of interest : ROI) を設定し、TAC を作成した。プラトーの定義は、17分から19分における最大カウントの95%を15分までに超えた場合にプラトーであるとした。定義に基づき、センチネルリンパ節への集積がプラトーになった (プラトー (+)) 群とプラトーにならなかった (プラトー (-)) 群に分類し、プラトー到達時間を計測した。さらに患者個人の情報に基づきプラトー到達時間に差異がないかを確認した。

2-4. データ解析

2-4-1. 患者個人の情報における評価

患者個人の情報としては年齢、体重、body mass index (BMI)、乳房容積を用いた。統計解析

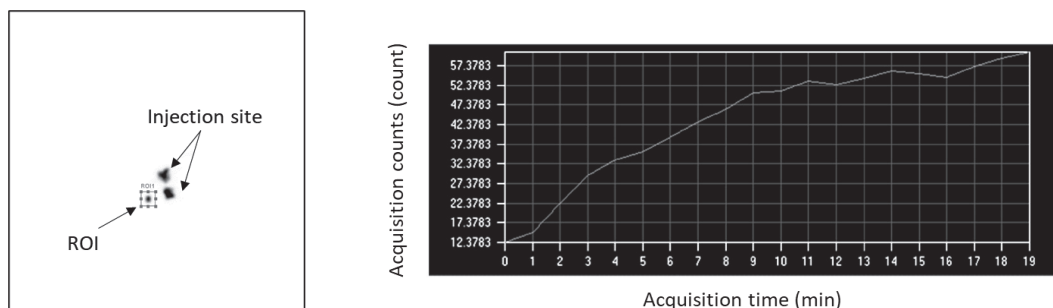


Fig. 1 センチネルリンパ節の ROI 設定と TAC
センチネルリンパ節に ROI を設定し、収集開始から終了までの TAC を作成した。

は Mann-Whitney の U 検定（有意水準 5 %）にて行った。

2-4-2. TAC における評価

収集開始時（0 分）から 3 分，5 分，7 分の立ち上がり（傾き）と集積の強さ（TAC 下の面積）をそれぞれ式 (1)，(2) より算出し，プラトー（+）群とプラトー（-）群で Mann-Whitney の U 検定（有意水準 5 %）を行った。その後 receiver operating characteristic（ROC）解析を用いて，収集開始時（0 分）から 3 分までの傾きと TAC 下の面積における area under the curve（AUC）を算出し，Youden index¹⁴⁾を用いて，それぞれのカットオフ値¹⁵⁾を算出した。

$$\text{傾き} = \frac{C_t - C_0}{t} \dots\dots\dots (1)$$

$$\text{面積} = \frac{(C_0 + C_t) \times t}{2} \dots\dots\dots (2)$$

ここで， C_t は収集開始から t 分後におけるカウント（count）， C_0 は収集開始時におけるカウント（count）， t は収集開始からの経過時間（分）である。

3. 結 果

使用した 91 症例の平均年齢は 60.6 ± 13.8 歳，平均体重は 55.6 ± 10.2 kg，平均 BMI は 23.1 ± 4.1 kg/m²，平均乳房容積は 489.7 ± 279.5 mm³ であった。またプラトーの定義に基づいて 91 症例

を分類すると，プラトー（+）群が 54 例，プラトー（-）群が 37 例となり，6 割の症例は検査開始から 15 分以内にセンチネルリンパ節への集積がプラトーになっていた。プラトーになるまで最も早く到達した症例は収集開始から 6 分であった。ALP が描出された症例を Fig. 2 に示す。プラトー（+）群の ALP が描出されたすべての症例において，ALP はプラトーに達するまでに描出されていた。

3-1. 患者個人の情報における評価

Fig. 3 に患者個人の情報を用いたときのプラトー（+）群とプラトー（-）群の結果を示す。年齢，体重，BMI，乳房容積のすべてにおいて，プラトー（+）群とプラトー（-）群で有意差はみられなかった。

3-2. TAC における評価

Fig. 4 にダイナミック収集画像の TAC より算出した収集開始時から 3 分，5 分，7 分の傾きと TAC 下の面積におけるプラトー（+）群とプラトー（-）群の結果を示す。3 分，5 分においては，傾きと TAC 下面積の両方でプラトー（+）群とプラトー（-）群で有意差がみられた。7 分においては，傾きでは有意差がみられず，TAC 下の面積で有意差がみられた。

Fig. 5 に収集開始時（0 分）から 3 分までの傾きと TAC 下の面積における ROC 解析の結果を示す。AUC は傾きが 0.750，TAC 下の面積が 0.682 であった。Youden index より算出されたカットオフ値は，傾きが 3.41，TAC 下の面積が 67.43 であった。

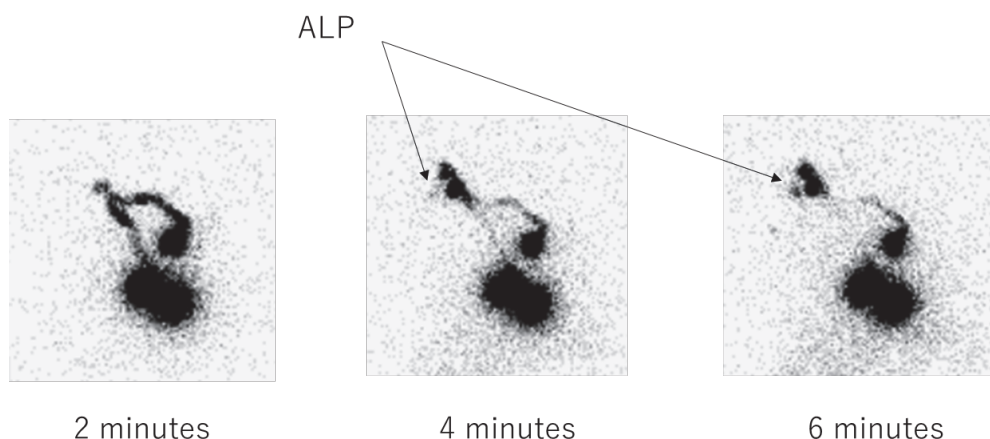


Fig. 2 ALP が描出された症例（プラトー到達時間：9 分）
収集開始 4 分後から ALP の描出が確認できる。

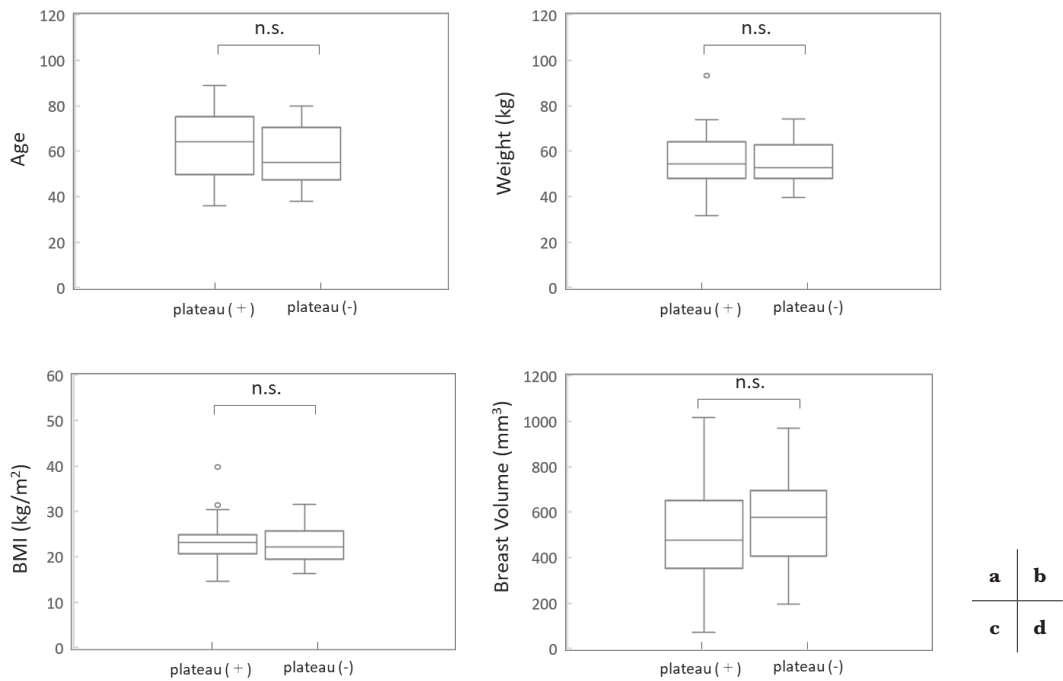


Fig. 3 患者個人の情報におけるプラトー（+）群とプラトー（-）群の比較

(a) 年齢, (b) 体重, (c) BMI, (d) 乳房容積において, プラトー（+）群とプラトー（-）群に有意差はみられなかった。

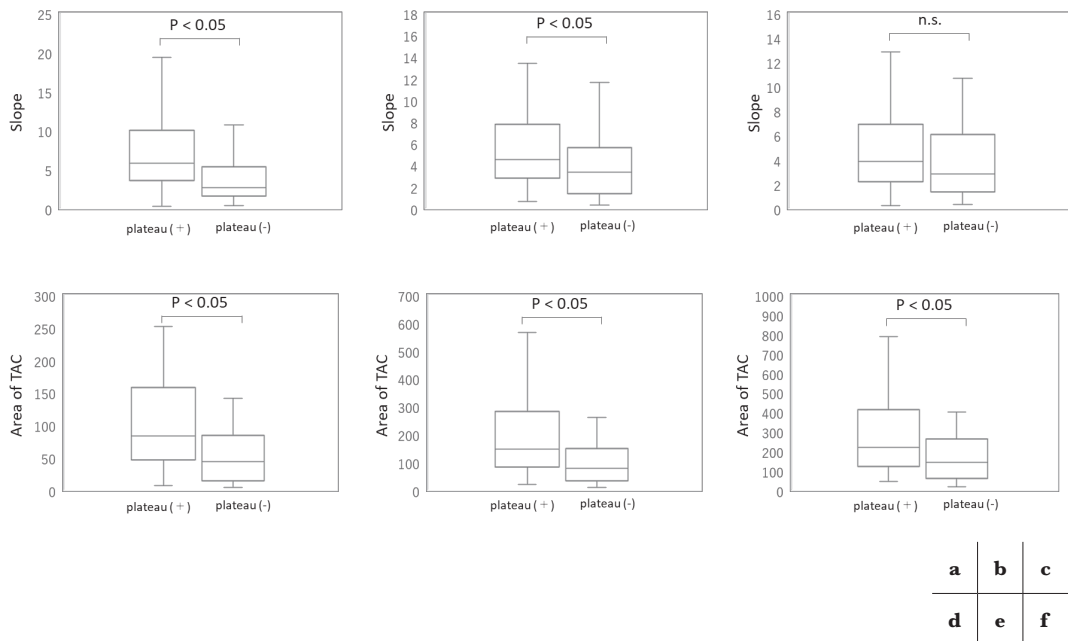


Fig. 4 投与開始から3分, 5分, 7分までの傾き (a, b, c) とTAC下の面積 (d, e, f) におけるプラトー（+）群とプラトー（-）群の比較

3分と5分の傾きとTAC下の面積において, プラトー（+）群とプラトー（-）群に有意差がみられた。7分の傾きに有意差はみられず, TAC下の面積は有意差がみられた。

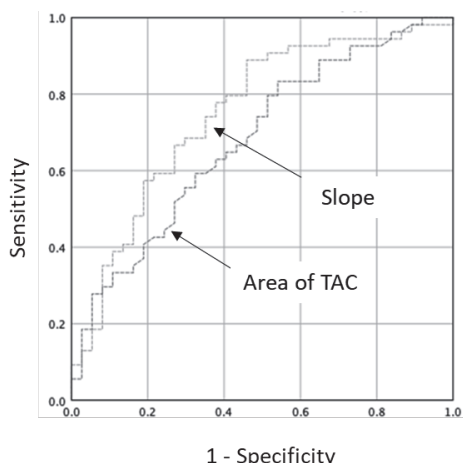


Fig. 5 収集開始から3分までの傾きとTAC下の面積におけるROC解析
傾きとTAC下の面積のAUCはそれぞれ0.750, 0.682となり，同等の値となった。

4. 考 察

本研究は患者個人の情報や検査開始直後のダイナミック収集画像におけるTACを用いることで，投与した放射性医薬品のセンチネルリンパ節へ集積する過程を計測し，ダイナミック収集の検査時間が短縮可能であるかを検討した。

約6割の症例において15分以内にセンチネルリンパ節への集積がプラトーに達しており，プラトー（+）群のセンチネルリンパ節への到達時間の中央値は10分であった。Haighら¹³⁾はセンチネルリンパ節への到達時間の中央値は約17.5分で，投与するトレーサの量が多くなると穿刺部位からトレーサの移動速度が遅くなると報告している。また皮下注射は，腫瘍周囲注射よりもセンチネルリンパ節へのトレーサ移動速度が速いとの報告^{16, 17)}もある。センチネルリンパ節への到達時間が異なった要因としては，投与したトレーサ量が少ないこと，腫瘍周囲に加えて乳輪皮下にも穿刺していること，サルファコロイドではなくフチン酸を使用していることが考えられる。またプラトー（+）群のALPが描出されたすべての症例において，センチネルリンパ節への集積がプラトーに達するまでにALPが描出されていたことから，リンパ節への集積がプラトーに達した時点で新たなリンパ流路が描出されることはなく，ALPの描出確認を終了できる時間としてもよい

と考えられる。つまり，センチネルリンパ節への集積がプラトーに達しているかを評価できれば，ダイナミック収集の検査時間を短縮することができると考えられる。

年齢，体重，BMI，乳房容積のすべてにおいて，プラトー（+）群とプラトー（-）群で有意差はみられなかったことから，患者個人の情報ではダイナミック収集中にリンパ節への集積がプラトーになるかどうかを判断することができず，検査時間の短縮は困難であると考えられる。Haighら¹³⁾は乳房容積が大きくなるとセンチネルリンパ節への到達速度が遅くなると報告しているが，本検討では乳房容積による有意差はみられなかった。乳房は乳腺組織と脂肪組織からなるが，我が国では乳腺組織が発達したデンスブレストが多い¹⁸⁾とされており，乳房容積だけでなく乳腺密度においてもセンチネルリンパ節への到達時間に影響しているのではないかと考えられ，さらなる検証が必要である。

次に，収集開始時から3分，5分の傾きとTAC下の面積においてプラトー（+）群とプラトー（-）群で有意差がみられたことから，どちらの指標を用いてもダイナミック収集中にプラトーになるかどうかを判断することができ，検査時間を短縮することができると考えられる。プラトー（+）群の54症例中13症例において7分以内にプラトーに達しており，7分のTACから算出

される傾きでは有意差がみられなかったと考えられる。

収集開始時(0分)から3分までの傾きとTAC下の面積のROC解析結果において、AUCは傾きが0.750、TAC下の面積が0.682とほぼ同等の値となったが、両者にわずかな差が生じた。傾きはセンチネルリンパ節への流れの速さ、TAC下の面積はセンチネルリンパ節への集積強度を表しており、これらは穿刺部位やマッサージの仕方によって影響を受ける¹⁷⁾ためと考えられる。またYouden indexを用いてカットオフ値を算出したが、穿刺する術者の経験や技量によってセンチネルリンパ節の描出能は変化すると報告¹⁷⁾もあり、術者ごとのカットオフ値を設定する必要があると考えられる。

5. 結 論

収集開始から3分または5分のダイナミック収集画像(TAC)から算出される傾きとTAC下の面積を用いることで、収集開始から15分までにセンチネルリンパ節への集積がプラトーになるかどうかを評価することができ、ダイナミック収集の検査時間を短縮できる可能性が示唆された。

学会発表

本研究の要旨は、第49回日本放射線技術学会秋季学術大会(熊本)にて発表した。

引用文献 (references)

- 1) Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins hospital from June, 1889, to January, 1894. *Annals of surgery* 1894; **20** (5): 497-555
- 2) Kurebayashi J, Miyoshi Y, Ishikawa T, et al. Clinicopathological characteristics of breast cancer and trends in the management of breast cancer patients in Japan: Based on the breast cancer registry of the Japanese breast cancer society between 2004 and 2011. *Breast Cancer* 2015; **22** (3): 235-244
- 3) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会. 第8回全国核医学診療実態調査報告書. *Radioisotopes* 2018; **67**: 339-387
- 4) Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; **102** (2): 111-118
- 5) 日本乳癌学会 乳癌診療ガイドライン 1 治癒2022年版. 金原出版 2022; 改訂第5版: 321-326
- 6) Krag DN, Weaver DL, Alex JC, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gamma probe. *J Surg Oncol* 1993; **2** (6): 335-339
- 7) McMasters KM, Tuttle TM, Carlson DJ, et al. Sentinel lymph node biopsy for breast cancer: a suitable alternative to routine axillary dissection in multi-institutional practice when optimal technique is used. *Clin Oncol* 2000; **18** (13): 2560-2566
- 8) Borgstein PJ, Pijpers R, Comans EF, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: guidelines and pitfalls of lymphoscintigraphy and gamma probe detection. *J AM Coll Surg* 1998; **186** (3): 275-283
- 9) Li P, Sun D. Advanced diagnostic imaging of sentinel lymph node in early stage breast cancer. *J Clin Ultrasound* 2022; **50** (3): 415-421
- 10) Pijpers R, Collet GJ, Meijer S, et al. The impact of dynamic lymphoscintigraphy and gamma probe guidance on sentinel node biopsy in melanoma. *Eur J Nucl Med* 1995; **22** (11): 1238-1241
- 11) Chen YW, Chuang YW, Lai YC, et al. Is early dynamic lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph nodes always achievable in breast tumor? *Ann Nucl Med* 2006; **20** (1): 45-50
- 12) Nakashima K, Kurebayashi J, Sonoo H, et al. Preoperative dynamic lymphoscintigraphy predicts sentinel lymph node metastasis in patients with early breast cancer. *Breast Cancer* 2010; **17**: 17-21
- 13) Haigh PI, Hansen NM, Giuliano, et al. Factors affecting sentinel node localization during preoperative breast lymphoscintigraphy. *J Nucl Med* 2000; **41** (10): 1682-1688
- 14) Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950; **3** (1): 32-35
- 15) Akobeng AK. Understanding diagnostic test 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr* 2007; **96** (5): 644-647
- 16) Whitman GJ, AlHalawani RH, Karbasan N, et al. Sentinel lymph node evaluation: What the radiologist needs to know. *Diagnostics* 2019; **9** (1): 12
- 17) Mariani G, Mpresco L, Viale G, et al. Radioguided sentinel lymph node biopsy in breast cancer surgery. *J Nucl Med* 2001; **42** (8): 1198-1215
- 18) 植松孝悦. 日本の Dense Breast 対応の現状. 日乳癌検診学会誌 2016; **25** (3): 205-210